

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemészeti Klinikája (igazgató: Berta András egyetemi tanár)¹ és a Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszéke (igazgató: Szekanecz Zoltán egyetemi tanár)² közleménye

A könny ozmolaritásának vizsgálata Sjögren-szindrómában TearLab oszométerrel

MÓDIS LÁSZLÓ,¹ SZALAI ESZTER,¹ SZEKANECZ ZOLTÁN,² SZÜCS GABRIELLA,² SZAMOSI SZILVIA,²
VÁNCSA ANDREA,² BERTA ANDRÁS¹

Célkitűzés: A könnyozmolaritás meghatározása az új TearLab készülékkel (TearLab Corporation, San Diego, USA) Sjögren-szindrómában és egészséges egyéneken, valamint az eredmény összehasonlítása a hagyományos könnyfilm-tesztek értékeivel.

Módszerek: 20 Sjögren-szindrómás beteg 39 szemét és 22 egészséges egyén 44 szemét vontuk be a tanulmányba. Először meghatároztuk a könnyozmolaritást a TearLab készülékkel. Ezt követően réslámpánál megítéltük a szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredők (LIPCOF) jelenlétét, a Meibom-mirigyek állapotát, majd a klasszikus koppenhágai tesztek (Schirmer I. teszt, könnyfilm-felszakadási idő, szaruhártya festődése) végeztük el.

Eredmények: Sjögren-szindrómában a betegek könnyozmolaritását átlagosan $303,36 \pm 17,22$ mOsm/l-nek mértük (9 esetben kóros, 23%). A LIPCOF átlagértéke $1,36 \pm 0,93$ volt (31 esetben kóros, 79,5%). Meibom-mirigy-diszfunkciót 12 esetben (31%) állapítottunk meg. A Schirmer-teszt $9,96 \pm 8,64$ mm (25 esetben kóros, 64%), a könnyfilm felszakadási ideje $3,31 \pm 1,91$ mp (35 esetben kóros, 90%) volt. A cornea fluoresceinnel patológiás mértékben 28 esetben (72%) festődött, szignifikánsan nagyobb arányban, mint a kontrollcsoportban ($p < 0,0001$, Mann-Whitney). Az egészséges egyének könnyozmolaritása nem különbözött a betegcsoportban mért átlagos értéktől ($303,52 \pm 12,92$ mOsm/l, $p = 0,906$). A Schirmer-teszt, a cornea festődése, a könnyfilm felszakadási ideje ($p < 0,0001$) és a LIPCOF értéke ($p = 0,001$) szignifikáns eltérést mutatott a betegcsoportot összehasonlítva az egészséges egyénekekkel. Nem találtunk szignifikáns korrelációt a könnyozmolaritás és a többi száraz szem teszt eredménye között sem az egészséges, sem a Sjögren-szindrómában szenvedő betegek csoportjában ($p > 0,05$, Spearman).

Következtetések: A könny hiperozmolaritása a száraz szem betegség tüneteinek kialakulásában és a klinikai jelek progressziójában központi szerepet tölt be. A TearLab rendszer az általa mért ozmolaritás eredménye alapján nem volt képes elkülöníteni az egészséges és száraz szemű egyéneket, ezért a készülékkel történő vizsgálat kimenetele önmagában nem, csak a száraz szem hagyományos diagnosztikus tesztjeivel együtt értékelhető.

Kulcsszavak: száraz szem betegség, könnyozmolaritás, Sjögren-szindróma

Módis L, Szalai E, Szekanecz Z, Szűcs G, Szamosi Sz, Váncsa A, Berta A: Evaluation of tear osmolarity with the TearLab osmometer in patients with Sjögren syndrome

Purpose: To evaluate tear osmolarity with the recently introduced TearLab system (TearLab Corporation, San Diego, USA) in patients with Sjögren syndrome and in healthy subjects, and to compare the results with those of classical dry eye tests.

Patients and methods: 39 eyes of 20 patients with Sjögren syndrome and 44 eyes of 22 healthy individual were enrolled in the study. Tear osmolarity was measured first with the TearLab system. The presence of lid-parallel conjunctival folds (LIPCOFs) and the status of the Meibomian glands were examined with a slit lamp. Classical Copenhagen tests (Schirmer I test, tear film break-up time and corneal staining) were then carried out.

Results: The mean tear osmolarity in patients with Sjögren syndrome (abnormal in 9 cases, 23%) was 303.36 ± 17.22 mOsm/L. The mean LIPCOF score was 1.36 ± 0.93 (abnormal in 31 cases, 79.5%), and a Meibomian gland dysfunction (MGD) was found in 12 cases (31%). The result of the Schirmer test was 9.96 ± 8.64 mm (abnormal in 25 cases, 64%) and the tear film break-up time was 3.31 ± 1.91 sec (abnormal in 35 cases, 90%). Corneal fluorescein staining disclosed a pathologic value in 28 cases (72%); the difference as compared with the control group was significant ($p < 0.0001$, Mann-Whitney). The tear osmolarity of the healthy individuals (303.52 ± 12.92 mOsm/L) did not differ significantly from that in the Sjögren group ($p = 0.906$). The results of the Schirmer test and of corneal staining, the tear film break-up time ($p < 0.0001$) and the LIPCOF score ($p = 0.001$) were all significantly different in the patient group than for the healthy individuals. No significant correlation was detected between the tear osmolarity and the results of any of the dry eye tests either in the controls or in the Sjögren group ($p > 0.05$, Spearman).

Conclusions: Tear hyperosmolarity is considered to be a key factor which leads to dry eye symptoms and to progression of the clinical signs. Osmolarity measurements with the TearLab system showed no ability to distinguish between

healthy individuals and patients with dry eye. Tear osmolarity should therefore not be estimated alone, but rather in combination with the classical dry eye tests.

Key words: dry eye disease, tear osmolarity, Sjögren syndrome

A száraz szem definíció szerint a könnynek és a szemfelszínnek a multifaktoriális betegsége, amely diszkomfortot, látászavarokat és könnyfilm-instabilitást okoz a szemfelszín lehetséges károsodásával együtt. Megnövekedett könnyfilm-oszmolaritás, illetve a szemfelszín gyulladásos kaskád folyamatokat indít be mitogén aktiválta proteinkinázokon (MAPK) és az NF κ B jelátviteli útvonalon keresztül, gyulladásos citokinek, kemokinok – interleukin (IL)-1 β , IL-8, tumor nekrosis faktor (TNF)- α – és mátrix metalloproteinázok (MMP-1, -3, -9, -13) expressziója és felszabadulása útján.^{15,16} Emellett a hiperozmolaritás a felszíni epithelsejtek apoptosist indukálja a MAPK útvonalon keresztül.¹⁷ Beszámoltak továbbá a conjunctivalis kehelysejtek számának csökkenéséről is keratoconjunctivitis sicca-ban szenvedő páciensekben.^{10,11,21,22,25}

Korábban a könnyozmolaritást csak bonyolult laboratóriumi módszerekkel volt lehetőség meghatározni, úgymint a fagyáspont csökkenése,^{12,18} az elektromos vezetőképesség,²⁴ illetve a gáznyomás mérése.²⁶ Az egyedülálló, világújdonságnak számító TearLab ozmométer (TearLab Corporation, San Diego, USA) elektromos impedanciát mér, s az úgynevezett lab-on-a-chip alkalmazások közé tartozik. Ezek bioszenzorokat tartalmazó mikrofluidikai elemeknek, tulajdonképpen egy chip-en integrált komplett mikroanalitikai rendszereknek tekinthetők.

A vizsgálatunk célja volt ismert Sjögren-szindrómás betegekben a könny ozmolaritásának meghatározása és összevetése a hagyományos könnyfilm tesztekkel, valamint az eredmények összehasonlítása egészséges egyének hasonló értékeivel.

Betegek és módszerek

Betegek és egészséges kontrollok

A jelen tanulmányban 42 egyén 83 szemét vizsgáltuk a TearLab ozmométerrel. Az egyik csoportba 20 ismert, immunológiai, illetve reumatológiai szakrendelés által gondozott Sjögren-szindrómás nőbeteg (39 szem) tartozott (átlagéletkor: 60,4 \pm 10,51 év, 44 és 81 év között).¹⁴ beteg közülük primer, 6 beteg szekunder Sjögren-szindrómában szenvedett. Betegségüket átlagosan 9,24 \pm 5,1 éve diagnosztizálták.

A kontrollcsoportba 22 egészséges személyt (44 szem) soroltunk, köztük 7 férfit és 15 nőt, akik átlagéletkora 34,48 \pm 12,95 év volt (18 és 56 év között). Az egyének kórelőzményében nem szerepelt fénytörési hibán kívül egyéb szemészeti kórkép, sérülés vagy műtét, sem a szemészeti állapotukat érintő szisztémás betegség.

Szemészeti vizsgálatok

Mindkét csoportban az anamnéziselevétel és a látásélesség meghatározása után a könnyozmolaritás vizsgálata következett a TearLab készülékkel (1. ábra).



1. ábra. A TearLab ozmométer és a mintavételi eljárás

A készülék kézfijét érzéztelenítés nélkül az alsó könnymeniszkusz laterális részéhez érintve a készülék 50 nanoliter könny minta passzív kapilláris effektus révén történő gyűjtése és elemzése után kijelzi a mért értéket mOsm/l mértékegységben. Kórosnak tekintettük az eredményt, amennyiben az elérte vagy meghaladta a gyártó által megadott 316 mOsm/l értéket.²⁹

Ezt követően réslámpás vizsgálat során megfigyeltük a szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredők (lid-parallel conjunctival folds, LIP-COF) állapotát, s 0–3-ig terjedő skálán értékeltük hiányát, illetve meglétét. Tanulmányunkban az 1-es fokozatú vagy annál súlyosabb LIP-COF-értéket tekintettük patológiásnak.

Szintén réslámpás vizsgálattal elemeztük a Meibom-mirigyek, illetve a kivezetőcsövecskék állapotát, és az adatokat szintén numerikus skálán rögzítettük (egészséges szemhéj=0, Meibom-mirigy-diszfunkció=1).

A klasszikus koppenhágai tesztek elvégzése meghatározott sorrendben történt. Elsőként a Schirmer I. tesztet hajtottuk végre helyi érzéztelenítés nélkül, standard szűrőpapírt (Bausch & Lomb Inc., Berlin, Németország) az alsó áthajlás laterális részébe helyezve. 5 perc elteltével a 10 mm alatti elszíneződést értékeltük kórosnak. Ezt követte a szemfelszín fluoreszceinnel történő megfestése, s a könnyfilm felszakadási idejének (break-up time, BUT) meghatározása, valamint a szaruhártya festődésének megfigyelése. Patológiásnak tekintettük a 10 másodperc alatti könnyfilm-felszakadást, illetve több mint 4 festődő pont megjelenését a corneán.

Statisztika

A statisztikai analízist SPSS (13.0 verzió) és MedCalc (10.2.0 verzió) programokkal végeztük. Két változó közötti összehasonlítás Mann-Whitney-tesztel történt. A vizsgálatok eredményei közötti korrelációt Spearman rang-korrelációs próbával elemeztük. Az egyes tesztek diagnosztikai hatékonyságát ROC (receiver operating characteristic) analízis alkalmazásával határoztuk meg. Eredményeinket szignifikánsnak tekintettük, amennyiben a $p < 0,05$ volt.

Eredmények

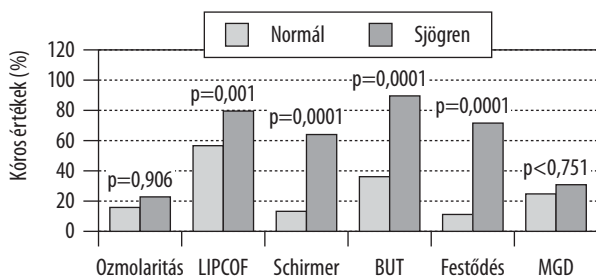
A Sjögren-szindrómás betegek átlagos könnyozmolaritását 303,36 \pm 17,22 mOsm/l-nek mértük, 9 esetben (23%) észleltünk hiperozmolaritást (1. táblázat, 2. ábra). A LIP-COF 31 esetben (79,5%), a Schirmer-teszt 25 esetben (64%), a BUT a legmagasabb arányban, 90%-ban (35

1. táblázat. A száraz szem diagnosztikai tesztek eredményei a két vizsgálati csoportban

	Sjögren-szindróma	Normál	p*
Ozmolaritás (mOsm/l)	303,36±17,22 (297,78–308,94)	303,52±12,92 (299,59–307,45)	0,906
LIPCOF	1,36±0,93 (1,06–1,66)	0,68±0,71 (0,47–0,90)	0,001
Schirmer értéke (mm)	9,96±8,64 (7,16–12,76)	25,01±8,5 (22,29–27,73)	<0,0001
BUT értéke (mp)	3,31±1,91 (2,66–3,97)	12,03±6,11 (10,17–13,88)	<0,0001

Az értékek átlag±szórás (95%-os konfidenciaintervallum) formában.

* Mann–Whitney-teszt



2. ábra. A különböző száraz szem diagnosztikai tesztek elvégzése során megfigyelt kóros eredmények az egészséges és kontroll csoportban a vizsgálati sorrendet figyelembe véve

eset) eredményezett kóros értéket. A cornea fluoreszcenciával patológiás mértékben 72%-ban (28 eset) festődött, szignifikánsan nagyobb arányban, mint a kontrollcsoportban ($p<0,0001$). Meibom-mirigy-diszfunkciót (MGD, Meibomian gland dysfunction) 12 esetben (31%) állapítottunk meg. Minden beteg szaruhártyája átlátszó volt. Az összes páciens beszámolt műkönny állandó használatáról. Nem találtunk korrelációt a könny ozmolaritása és egyéb száraz szem teszt eredménye között ($p>0,05$). Szignifikáns összefüggést figyeltünk meg azonban a LIPCOF- és az MGD-paraméterek között ($r=0,645$, $p<0,0001$), valamint az életkor és a Schirmer-teszt kimenetele között ($r=0,361$, $p=0,024$).

Az egészséges egyének könnyozmolaritása átlagosan $303,52\pm12,92$ mOsm/l volt a TearLab készülékkel meghatározva, 7 esetben tapasztaltunk hiperozmolaritást (16%). Az egészséges egyének mintegy 57%-ában (25 eset) észleltünk 1-es vagy annál súlyosabb fokozatú LIPCOF-értéket. Meibom-mirigy-diszfunkciót az egészséges személyek 25%-ában (11 eset) állapítottunk meg, ezen paraméter tekintetében nem különbözött szignifikánsan a két csoport ($p=0,751$). A Schirmer-teszt 6 esetben (14%) mutatott a száraz szemre jellemző alacsony értéket, szignifikánsan kevesebb egyénben, mint a betegcsoportban ($p<0,0001$). A könnyfilm-felszakadás 16 eset-

ben (36%) volt patológiás, a szaruhártya pedig 5 esetben (11%) festődött kóros mértékben. A könnyfilm ozmolaritása és más száraz szem teszt eredménye között nem találtunk szignifikáns összefüggést az egészségesekben sem ($p>0,05$).

A ROC analízist figyelembe véve a TearLab készülék az általa mért könnyozmolaritás eredménye alapján nem volt képes elkülöníteni az egészséges és száraz szemű egyéneket ($p=0,906$). Az elemzés azonban a LIPCOF, a Schirmer-teszt és a könnyfilm-felszakadási idő tekintetében megfelelő diagnosztikai hatékonyságot igazolt ($p<0,001$), amelyre a ROC görbe alatti terület mérőszámának értékéből (AUC) következtettünk.

Megbeszélés

A hiperozmoláris könnyfilm a száraz szem mind a csökkent könnytermeléssel járó, mind a megnövekedett párolgással járó formájában központi patofiziológiai tényező, így meghatározását már régóta a lehetséges „gold standard” eljárásként emlegetik a száraz szem betegség diagnosztikájában.^{2,3,7,9,20,29,30}

Tanulmányunkban a könny ozmolaritásának vizsgálatkor a Tomlinson és mtsai által ajánlott, 27 év irodalmi adatainak metaanalíziséből származó határértéket vettük alapul.²⁹ A TearLab ozmométer bevezetése óta számos új eredmény látott napvilágot, amelyek tükrében több szerző a 308 mOsm/l feletti értéket javasolja a száraz szem betegség elkülönítésére.^{6,8,27} A készülékkel szerzett tapasztalatok a két szem között fennálló ozmolaritáskülönbség vizsgálatára hívják fel a figyelmet.⁶ A hiperozmolaritás ellensúlyozására beinduló kompenzáló folyamatok eredményeképpen mérhetünk ugyanis különbséget a jobb és bal szem között.

Az általunk is alkalmazott TearLab műszer tanulmányozása során egy német munkacsoport szintén arról számolt be, hogy ezen *in vitro* diagnosztikus rendszer nem volt képes a könnyozmolaritás eredménye alapján elkülöníteni az egészséges ($307,1\pm11,3$ mOsm/l) és a száraz szemű egyéneket ($308,9\pm14,0$ mOsm/l).¹⁹ Más szerzők ezzel szemben éppen a készülék klinikai gyakorlati alkalmazhatóságát hangsúlyozzák, és a mindennapi gyakorlatba való bevezetését javasolják a teszt kiváló hatékonysága miatt.^{1,30} A Tomlinson és mtsai által végzett metaanalíziséből származó 316 mOsm/l határérték esetén az ozmolaritásmeghatározás érzékenysége 69% volt, specificitása pedig 92%.²⁹ A szerző egy újabb közleményében szintén ezen értéket alkalmazva 73%-os szenzitivitást és 90%-os specificitást figyelt meg a TearLab készülékkel, valamint 73%-os érzékenységet és 71%-os fajlagosságot egy fagyáspont-meghatározáson alapuló ozmométerrel.³⁰

Saját mintánkban a TearLab készülékkel és az általa mért ozmolaritás értékével ellentétben a LIPCOF, a Schirmer- és a könnyfilm-felszakadási idő tesztek megfelelő diagnosztikus hatékonyságúnak bizonyultak. A LIPCOF esetén tehát az 1-es és annál súlyosabb fokozatú értékeket tekintve a teszt szenzitivitása 79,5%, specificitása 43,2%, pozitív prediktív értéke 55,4%, negatív prediktív értéke 70,4%, a görbe alatti terület számértéke

pedig 0,708 volt. A Schirmer I. teszt esetében, a <10 mm/5 perc hagyományos referencia értéket alkalmazva, 0,887 AUC-értéket, 66,7%-os szenzitivitást, 87,5%-os specificitást, 83,9%-os pozitív prediktív értéket és 72,9%-os negatív prediktív értéket találtunk. A könnyfilm-felszakadási idő vizsgálata során, a <10 másodperc határértéket alapul véve, a legmagasabb AUC 0,928-at kaptuk, a teszt érzékenysége 100%-nak, fajlagossága 54,6%-nak, pozitív prediktív értéke 63,6%-nak, negatív prediktív értéke pedig 100%-nak bizonyult.

Azon korábbi megfigyelést, amely szerint a könnyfilm-tesztek gyakran sem egymással, sem a száraz szem szubjektív tüneteivel nem mutatnak összefüggést, eredményeink is megerősítik.¹⁴ Hozzánk hasonlóan Messmer és mtsai sem találtak korrelációt a könny ozmolaritása és a klasszikus vizsgálatok (cornea és conjunctiva festődése, Schirmer-teszt, könnyfilm-felszakadási idő, Meibom-mirigyek elváltozása) eredménye között.¹⁹ Ezzel ellentétben két tanulmányban is szignifikáns összefüggésről számoltak be a TearLab készülékkel mért ozmolaritás és a száraz szem súlyossága között.^{28,31} Egyes szerzők szerint az ozmolaritás meghatározása ha nem is a referencia-módszer a száraz szem kivizsgálásában, de a legjobban alkalmazható egyetlen paraméter a betegség súlyosságának megítélésére.²⁸

Az autoimmun patogenezisű kórképek hullámlzó lefolyást mutatnak, amely során aktív és nyugalmi periódusok váltják egymást. Ebből adódóan a betegség különböző időpontjaiban és stádiumaiban a száraz szem diagnosztikus tesztek eredményei széles skálán mozoghatnak, egészen a normálistól a kóros értékig.^{4,5,23} Többek között ez lehet az egyik oka annak, hogy a vizsgálati időpontban az ozmolaritási értékeket a normális tartományban találtuk. A másik lehetséges magyarázat, hogy a betegek többsége szisztémás, illetve lokális kezelés alatt állt, valamint hosszabb ideje részesült műkönyy-terápiában is.

Összefoglalva, a könnyozmolaritás eredményében nem mutattunk ki szignifikáns különbséget az egészséges kontrollok és az ismert Sjögren-szindrómás egyének között. Fontos hangsúlyoznunk, hogy a TearLab rendszer a könnyenmérés ozmolaritásvizonyairól ad tájékoztatást, s eredményéből a könnyfilm valódi ozmolaritására csupán csak következtetni tudunk.² Ezért a készülékkel történő vizsgálat kimenetele önmagában nem, csak a száraz szem hagyományos diagnosztikus teszteivel együtt értékelhető. Mivel azonban a tünetek kialakulásában és a klinikai jelek progressziójában központi szerepe van a hiperozmolaritásnak, a teszt már a korai fázisban felhívhatja a figyelmet a száraz szem betegség lehetőségére. Ezért a későbbiekben frissen felfedezett, ám szisztémás betegségben nem szenvedő páciensekben is tervezzük a vizsgálatok elvégzését.

Irodalom

- Berg M.S., Zmina S., Senchyna M., Williams R., Chen C.G., Garst S., Harvey E.C., Hayes J.P., Solomon M.D., Gamble L., Knaack A., Kosheleff V., Lemp M.A., Sullivan B.D.: The TearLab – a Lab-on-a-Chip POC Nanoliter Tear Collection and Analysis Platform. (Abstract) Clin Chem 2010; 56(Suppl 6): D08.
- Berta A.: A praecornealis könnyfilm, a száraz szem felosztása és korszerű diagnosztikája. Újabb eredmények a szemészetben. Az Országos Szemészeti Intézet Kiadványai. Budapest, 1999; 2: 5-36.
- Berta A., Higazy M.T., Petricek I., Prost M., Németh J.: Red eye – differential diagnosis and treatment. Internat Ophthalmol 2008; 28(Suppl 1.).
- Bjerrum K.B.: Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74: 436-441.
- Bjerrum K.B.: Primary Sjögren's syndrome and keratoconjunctivitis sicca: diagnostic methods, frequency and social disease aspects. Acta Ophthalmol Scand Suppl 2000; 231: 3-37.
- Eldridge D.C., Sullivan B.D., Berg M.D., Lemp M.A., Durrie D.S.: Longitudinal Variability of Tear Film Osmolarity in Normal and Dry Eye Patients. ARVO Abstract 3379/D965, 2010.
- Farris R.L.: Tear osmolarity – a new gold standard? Adv Exp Med Biol 1994; 350: 495-503.
- Foulks G.N., Lemp M.A., Berg M., Bhola R., Sullivan B.D.: TearLab™ Osmolarity as a biomarker for disease severity in mild to moderate dry eye disease. AAO Abstract PO382, 2009.
- Gilbard J.P., Farris R.L., Santamaria J.: Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol 1978; 96: 677-681.
- Gilbard J.P., Dart D.A.: Changes in rabbit lacrimal gland fluid osmolarity with flow rate. Invest Ophthalmol Vis Sci 1982; 23: 804-806.
- Gilbard J.P., Rossi S.R., Gray K.L.: A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987; 28: 225-228.
- Iskeleli G., Karakoc Y., Abdula A.: Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. Jpn J Ophthalmol 2008; 52: 323-326.
- Lemp M.A., Baudouin C., Baum J., Dogru M., Foulks G.N., Kinoshita S., Laibson P., McCulley J., Murube J., Pflugfelder S.C., Rolando M., Toda I.: The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 2007; 5: 75-92.
- Lemp M.A.: Advances in understanding and managing dry eye disease. Am J Ophthalmol 2008; 146: 350-356.
- Li D.Q., Chen Z., Song X.J., Luo L., Pflugfelder S.C.: Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 4302-4311.
- Li D.Q., Luo L., Chen Z., Kim H.S., Song X.J., Pflugfelder S.C.: JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. Exp Eye Res 2006; 82: 588-596.
- Luo L., Li D.Q., Pflugfelder S.C.: Hyperosmolarity-induced apoptosis in human corneal epithelial cells is mediated by cytochrome c and MAPK pathways. Cornea 2007; 26: 452-460.
- Mathers W.D., Lane J.A., Sutphin J.E., Zimmerman M.B.: Model for ocular tear film function. Cornea 1996; 15: 110-119.
- Messmer E.M., Bulgen M., Kampik A.: Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. Dev Ophthalmol 2010; 45: 129-138.
- Mishima S.: Some physiological aspects of the precorneal tear film. Arch Ophthalmol 1965; 73: 233-241.
- Módis L., Fodor M., Berta A.: A conjunctivais impressziós citológia szerepe a száraz szem diagnózisában. Szemészet 2007; 144: 171-175.
- Nelson J.D., Wright J.C.: Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1049-1051.

23. Németh J., Pokorny Gy.: A Sjögren-syndroma klasszikus szemészeti tesztjei. Szemészet 1985; 122: 70-75.
24. Ogasawara K., Mitsubayashi K., Tsuru T., Karube I.: Electrical conductivity of tear fluid in healthy persons and keratoconjunctivitis sicca patients measured by a flexible conductimetric sensor. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1996; 234: 542-546.
25. Ralph R.A.: Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. Invest Ophthalmol 1975; 14: 299-302.
26. Stahl U., Francis I.C., Stapleton F.: Prospective controlled study of vapor pressure tear osmolality and tear meniscus height in nasolacrimal duct obstruction. Am J Ophthalmol 2006; 141: 1051-1056.
27. Sullivan B.D., Eldridge D.C., Berg M., Kosheleff V., Porreco A., Truitt J., Lemp M.A.: Diagnostic performance of osmolality combined with subset markers of dry eye disease in an unstratified patient population. ARVO Abstract 3380/ D966, 2010.
28. Sullivan B.D., Whitmer D., Nichols K.K., Tomlinson A., Foulks G.N., Geerling G., Pepose J.S., Kosheleff V., Porreco A., Lemp M.A.: An objective approach to dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; doi:10.1167/iovs.10-5390
29. Tomlinson A., Khanal S., Ramaesh K., Diaper C., McFadyen A.: Tear film osmolality: determination of a referent for dry eye diagnosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 4309-4315.
30. Tomlinson A., McCann L.C., Pearce E.I.: Comparison of Human Tear Film Osmolality Measured by Electrical Impedance and Freezing Point Depression Techniques. Cornea 2010; 29: 1036-1041.
31. Versura P., Profazio V., Campos E.C.: Performance of tear osmolality compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. Curr Eye Res 2010; 35: 553-564.

Levelezési cím: Dr. Módis László
 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemészeti Klinika
 4012 Debrecen, Nagyerdei körút 98.
 E-mail: lmodis@dragon.klte.hu